

Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Remifentanilo vs. analgesia epidural para el manejo del dolor agudo relacionado con el trabajo de parto. Revisión sistemática y meta-análisis



Víctor Hugo González Cárdenas^{a,*}, Fredy Danilo Munar González^b,
Wilson Javier Gómez Barajas^c, Angélica María Cardona^d, Byron Rafael Rosero^e
y Álvaro José Manrique^f

^a Médico anestesiólogo, epidemiólogo clínico y máster en anestesia y analgesia regional, líder del Grupo de Investigación Deorum Opus del Hospital Infantil Universitario de San José y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS); anestesiólogo, Departamento de Anestesiología, Hospital Infantil Universitario de San José; instructor FUCS; docente clínico Universidad de la Sabana - Posgrado Anestesiología, Bogotá, Colombia. Ganador segundo puesto en el Concurso Luis Cerezo del XXX Congreso Colombiano de Anestesiología y I Global TIVA - Cartagena de Indias, Colombia, 2013

^b Médico anestesiólogo, Departamento de Anestesiología, Hospital Infantil Universitario de San José; instructor FUCS, Bogotá, Colombia

^c Médico anestesiólogo, Departamento de Anestesiología, Hospital Infantil Universitario de San José; instructor FUCS; docente clínico Universidad de la Sabana - Posgrado Anestesiología, Bogotá, Colombia

^d Médico, residente de Anestesiología, Posgrado FUCS (actualmente Anestesióloga del Hospital Infantil Universitario de San José), Bogotá, Colombia

^e Médico, residente de Anestesiología, Posgrado FUCS (actualmente Anestesiólogo del Hospital Universitario de San José), Bogotá, Colombia

^f Médico, residente de Anestesiología, Posgrado FUCS, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de agosto de 2012

Aceptado el 27 de mayo de 2014

On-line el 23 de julio de 2014

Palabras clave:

Trabajo de parto
Anestesia de conducción
Meta-análisis
Dolor agudo
Analgésicos opioides

R E S U M E N

Introducción: El remifentanilo presenta un perfil farmacológico atractivo para definirse como analgesia obstétrica, dada la necesidad de una técnica de empleo masivo, con similares beneficios y satisfacción que la analgesia epidural.

Objetivo: Evaluar la eficacia, la equivalencia y la seguridad del remifentanilo vs. analgesia epidural en analgesia obstétrica.

Métodos: Revisión sistemática y meta-análisis de experimentos clínicos siguiendo la metodología Cochrane.

Resultados: No hallamos equivalencia con respecto a analgesia epidural, pero sí eficacia en el grupo de remifentanilo a diferentes horas de evaluación. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos, salvo para las náuseas.

Conclusiones: El remifentanilo puede no ser equivalente a la analgesia epidural, pero podría disminuir la intensidad del dolor consonante con los niveles de satisfacción de cada artículo.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia Cra 52 No. 67A-71. Oficina de Anestesiología, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia.

Correos electrónicos: vhgonzalez@fucsalud.edu.co, vhg79@gmail.com (V.H. González Cárdenas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2014.05.003>

0120-3347/© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Remifentanil vs. epidural analgesia for the management of acute pain associated with labour. Systematic review and meta-analysis

ABSTRACT

Keywords:

Labor, obstetric
Anesthesia, conduction
Meta-analysis
Acute pain
Analgesics, opioid

Introduction: Remifentanil has an attractive pharmacological profile for use in obstetric analgesia as a technique for mass application, with similar benefits and satisfaction as epidural analgesia.

Objective: To assess the efficacy, equivalence and safety of remifentanil vs. epidural analgesia in obstetrics.

Methods: Systematic review and meta-analysis of clinical trials using the Cochrane methodology.

Results: No equivalence was found in relation to epidural analgesia; however, efficacy was found in the remifentanil group at different time points during the evaluation. The incidence of adverse effects was similar in the two groups, except for nausea.

Conclusions: Remifentanil is not equivalent to epidural analgesia but could certainly decrease the intensity of pain.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La analgesia epidural lumbar es considerada como el estándar de oro para el tratamiento del dolor relacionado con el trabajo de parto, debido a su alta efectividad y muy baja frecuencia de efectos adversos¹⁻⁴. Sin embargo, su uso está restringido en pacientes con contraindicaciones absolutas y en aquellas que no lo autorizan por su naturaleza invasiva y no exenta de eventuales complicaciones⁵⁻⁷. En consecuencia, diversos autores han escrito sobre la necesidad de una alternativa equivalente para las pacientes que no puedan beneficiarse de su aplicación.

El empleo de opiáceos intravenosos y en técnicas regionales durante el trabajo de parto es bastante controversial debido, por un lado, a la inducción de depresión respiratoria en la gestante y, por otro, a eventuales complicaciones respiratorias, cardiovasculares y de la perfusión tisular en el recién nacido⁸⁻¹⁰. En la última década, el masivo empleo del potente opiáceo remifentanilo en anestesia^{11,12} ha desencadenado múltiples revisiones y editoriales en los que se resalta la fortaleza del perfil de este medicamento para el control del dolor relacionado con el trabajo de parto¹³; no obstante, debido a su bajo poder epidemiológico no se había podido estructurar recomendación alguna. A partir de 2008, con la publicación de Volmanen et al.¹⁴ se inició una etapa experimental en la que se pretendió evaluar la eficacia del remifentanilo y su equivalencia con analgesia epidural.

El objetivo del presente estudio consiste en establecer la equivalencia en términos de eficacia y seguridad del remifentanilo intravenoso en comparación con la analgesia epidural para el tratamiento del dolor agudo relacionado con el trabajo de parto, y efectuar una recomendación al respecto. Para conseguir este objetivo se recurrió a una revisión sistemática y meta-análisis. La pregunta de este trabajo de investigación fue: «El remifentanilo ¿es tan efectivo y seguro como la analgesia epidural para el dolor relacionado con el trabajo de parto?».

Métodos

Estudio analítico con un diseño de revisión sistemática y meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados con analgesia epidural, realizado bajo la metodología de la colaboración Cochrane¹⁵, según recomendaciones de la Declaración PRISMA¹⁶ y evaluación con la herramienta R-Amstar¹⁷.

Criterios de selección

Estudios: experimentos clínicos aleatorizados controlados con analgesia epidural.

Pacientes incluidos: mujeres en trabajo de parto con indicación de analgesia obstétrica.

Intervenciones

Se definieron 2 grupos.

Grupo remifentanilo: pacientes asignadas a la intervención analgésica con remifentanilo intravenoso, independiente de la técnica específica empleada (analgesia controlada por el paciente [PCA, por sus siglas en inglés] o infusión o combinación de PCA e infusión).

Grupo epidural: pacientes asignadas a la intervención analgésica con analgesia epidural, independiente de la técnica específica empleada (analgesia epidural controlada por el paciente [PCE, por sus siglas en inglés] o infusión o combinación de PCE e infusión).

Desenlaces

Dolor: evaluación de la intensidad del dolor mediante escala visual análoga (EVA) de 0 a 10 cm, resumida con medias y desviación estándar según cada estudio y desarrollada de acuerdo con el protocolo.

Otros desenlaces evaluados según la definición de cada estudio:

- Condiciones: bradicardia fetal, depresión respiratoria, cesárea, parto instrumentado, náuseas.
- Conductas: sedación, test de Apgar y pH de la arteria umbilical.

Identificación de los estudios

La búsqueda se realizó en las siguientes fuentes:

- *Primarias*: PubMed, Embase, Lilacs, Cochrane, Ebsco.
- *Secundarias*: ACP Journal Club, NHS Centre for Reviews and Dissemination; National Library of Medicine Health Service Research, Scirus.
- *Tesis de grado y literatura gris*: SIGLEá, NTIS, Pascal y Cinhal, New York Academy of Sciences Grey Sources, Clinical Medicine Netprints, Collection Index to Theses Canada Portal Networked Digital Library of Theses and Dissertations, Australian Digital Theses Program ProQuest, NHMRC Science.
- Búsqueda de trabajos inscritos y en desarrollo en la plataforma de la Organización Mundial de la Salud (www.who.int/trialsearch).
- A partir de los artículos hallados en la revisión sistemática se procedió a culminar la búsqueda con una estrategia de bola de nieve y búsqueda manual en red anexa a citas bibliográficas de cada artículo incluido.

Se emplearon estrategias de búsqueda para cada una de las bases de datos citadas. Estas se desarrollaron a partir de la generada para Medline - PubMed («remifentani» [Supplementary Concept] or «remifentani» [All Fields] and («labour» [All Fields] or «work» [MeSH Terms] or «work» [All Fields] or «labor» [All Fields] or «labor, obstetric» [MeSH Terms] or «labor» [All Fields] and («obstetric» [All Fields] or «obstetric labor» [All Fields]) and (Clinical Trial [ptyp] or Randomized Controlled Trial [ptyp]).

Lo anterior sin restricción de fecha ni idioma.

Recolección y análisis de datos

Identificación y selección de estudios

Cada título fue evaluado por el grupo revisor y clasificado como relevante, irrelevante o incierto. Cada título clasificado como relevante o incierto llevó a la evaluación de sus resúmenes. Cuando se confirmó su relevancia, se revisó el artículo completo. Posteriormente, un grupo de 3 revisores seleccionó independientemente cada artículo que cumplía con los criterios previstos. La extracción y el análisis de cada estudio estuvieron libres de enmascaramiento, y las discrepancias se solucionaron de común acuerdo.

Extracción y manejo de los datos

Tres investigadores extrajeron de forma independiente los datos incluidos como variables del protocolo, así como la metodología empleada en cada estudio en particular. Los datos se registraron en un formato Excel específico y se calculó el estadístico Kappa para evaluar la concordancia interevaluadores¹⁸. Las discordancias se solucionaron con la revisión de los datos y de común acuerdo entre evaluadores. El ingreso de datos a RevMan 5.1 fue realizado por un autor (VHGC) y no se emplearon técnicas de enmascaramiento.

Evaluación de la calidad de la revisión sistemática

Para evaluar la calidad de la revisión sistemática y sustentar la confianza o prudencia en las recomendaciones generadas a partir de ella, se implementó la herramienta R-Amstar. Esta fue aplicada por 2 revisores expertos, uno de ellos externo al estudio.

Evaluación de riesgo de sesgo

Un grupo de 3 investigadores, cada uno por separado, evaluó de manera independiente el riesgo de sesgo en formato específico según criterios de Cochrane. La evaluación incluyó: hipótesis, enmascaramiento, estrategia de aleatorización, pérdidas del seguimiento o retiros, análisis y cálculo del tamaño de muestra.

Los puntajes en cada caso se obtuvieron según el porcentaje de cumplimiento de los ítems evaluados en cada una de las estrategias de calificación de la calidad del ensayo clínico. La evaluación se realizó con los datos publicados electrónicamente en cada caso.

Medida del efecto de los tratamientos

Para desenlaces continuos (puntos de escala visual análoga) se usó la diferencia media entre los grupos evaluados, para desenlaces nominales dicotómicos se calculó el *odds ratio* (OR) y para los estimadores se calcularon intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Manejo de datos no conocidos (publicación) o perdidos

De ser necesario, se intentó contactar con los autores de los estudios incluidos con el fin de recuperar los datos perdidos. Cuando no se logró, estos se calcularon (en este caso en particular, el cálculo de desviaciones estándar a partir de cuartiles) y analizaron por sensibilidad y subgrupo de estudio. Si, a pesar de esto, fue imposible obtener los datos perdidos, el análisis se realizó solo con los datos disponibles.

Evaluación de heterogeneidad

Se evaluó mediante la heterogeneidad metodológica y/o heterogeneidad clínica y/o heterogeneidad gráfica (*forrest plot* o gráfico de bosque), además de los estadísticos I^2 y Q de Cochrane (ji^2).

Se definió como heterogeneidad estadística hallar una Q de Cochrane (ji^2) menor que 0,1 o una I^2 mayor que el 50%.

Evaluación del sesgo de publicación

Basada en una estrategia dual que compromete la valoración específica de la metodología de los estudios y/o el análisis de la gráfica del embudo (*funnel plot*).

Resumen de los datos

Se empleó el programa *Review Manager* (RevMan 5.1) de la Colaboración Cochrane, de distribución gratuita. El análisis cuantitativo de los datos se realizó por protocolo. Se tomó la media de las diferencias para los desenlaces continuos y se estimó su IC 95%, se calculó el OR para datos dicotómicos con su IC 95%, basado en un modelo de efectos aleatorios para las estimaciones colectivas.

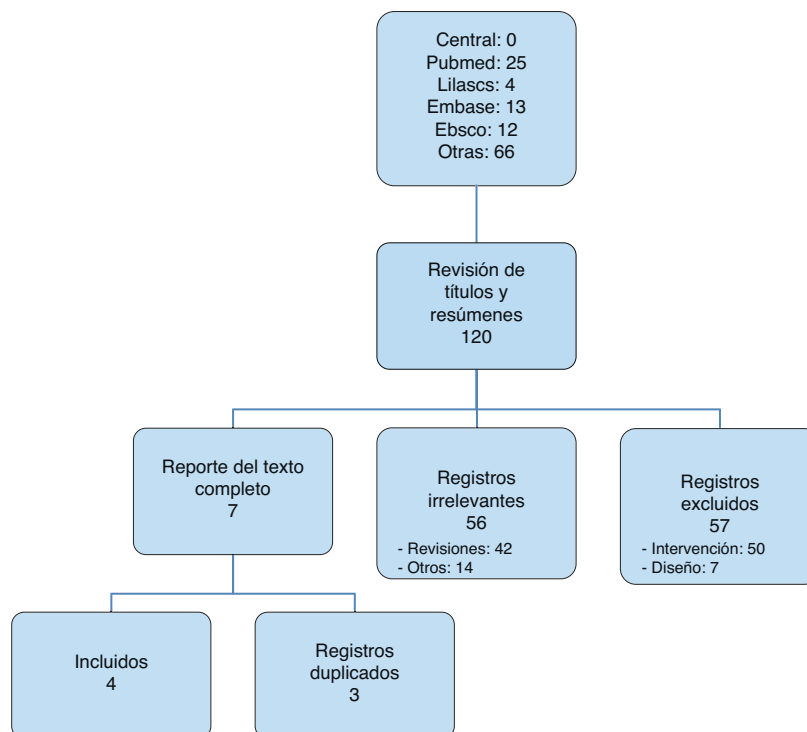


Figura 1 – Proceso de selección de los artículos incluidos. Los artículos incluidos aparecen relacionados en la tabla 1; los excluidos de la base de datos de PubMed y Lilacs aparecen referenciados en la tabla 2.

Fuente: autores.

Análisis de subgrupos

Se realizó para todos los desenlaces, diferenciados por el tipo de intervención (grupo remifentanilo y grupo epidural) y por el riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el análisis.

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad se orientaron a investigar la causa de la heterogeneidad y el posible efecto del sesgo sobre los resultados.

Resultados

La presente revisión sistemática revisó literatura mundial publicada hasta el 29 de febrero de 2012, con una estrategia abierta a la evaluación de evidencia experimental capaz de proveer soporte científico para proponer recomendaciones sobre aplicación de remifentanilo para el manejo del dolor relacionado con el trabajo de parto.

En la central de registro de ensayos clínicos¹⁹, al 29 de febrero de 2012 aparecieron 4 estudios activos con respecto a remifentanilo; 2 de ellos evaluaban la efectividad, la equivalencia y la seguridad del uso de remifentanilo vs. analgesia epidural para el dolor relacionado con el trabajo de parto, pero no estaban disponibles a la fecha (corresponden a los estudios NCT00801047 y EUCTR2007-000808-32-NL).

Luego de seleccionar los artículos que serían analizados^{14,20-22} (fig. 1), los estudios incluidos se relacionan en la tabla 1; en total se excluyeron 116, de los cuales

anexamos la tabla 2 con aquellos que no entraron en el análisis y correspondieron a la base de PubMed y Lilacs^{13,23-46}.

Dos de los 4 estudios incluidos (concordancia de selección interobservador, Kappa = 1) (50%) se clasificaron como con «bajo riesgo de sesgo» (tabla 3).

Al valorar la equivalencia, en los estudios evaluados se realizaron análisis horarios de la intensidad del dolor con respecto al nivel basal previo al inicio de la terapia analgésica específica (con remifentanilo o epidural) en los 2 grupos de intervención (figs. 2 y 3).

En la hora 0, al analizar los datos de los 4 estudios se halló importante heterogeneidad ($I^2 = 72\%$ y $Q-p = 0,01$); al analizar, por subgrupos, los estudios con baja probabilidad de sesgo no se encontró heterogeneidad ($I^2 = 5\%$ y $Q-p = 0,3$); al incluir solo datos de los estudios con alto riesgo de sesgo se observó heterogeneidad ($I^2 = 73\%$ y $Q-p = 0,05$); en ninguna de las mediciones se hallaron diferencias estadísticas al comparar los niveles basales de dolor (hora 0, según valores de p para todos los estudios incluidos, independientemente del riesgo de sesgo ($p = 0,19$), estudios con bajo riesgo de sesgo ($p = 0,84$) y estudios con alto riesgo de sesgo ($p = 0,25$).

En las horas 1, 2 y 3 (figs. 4-7) de la medición de dolor se encontró heterogeneidad al examinar todos los estudios incluidos en el análisis (hora 1: $I^2 = 75\%$ y $Q-p = 0,008$; hora 2: $I^2 = 89\%$ y $Q-p = 0,002$; hora 3: $I^2 = 61\%$, pero $Q-p = 0,11$: discordancia en contra de heterogeneidad). Al analizar por subgrupo la hora 1, incluyendo solo los estudios con bajo riesgo de sesgo, no se observó heterogeneidad ($I^2 = 0\%$ y $Q-p = 0,75$); allí se presentó una importante diferencia en la intensidad del dolor

Tabla 1 – Estudios incluidos

Estudio	Año	n	Intervención remifentanilo	n	Intervención epidural	Población total	Desenlace	Referencia
Volmanen et al.	2007	24	PCA Disparo 0,1 µg/kg, Ineficaz: Incremento así 0,1-0,2-0,33-0,5-0,7- 0,9 µg/kg	21	Bolo 10 cc levobupivacaína 0,625% + fentanilo 2 µg/cc, infusión a 10 cc/h Levobupivacaína 0,625% + fentanilo 2µg/cc.	45	Dolor según EVA basal y cada 10 min hasta la primera hora	14
Sołek-Pastuszka et al.	2009	26	PCA Disparo 0,2 µg/kg, ineficaz: incremento de 0,2 cada 10 min hasta 0,8 µg/kg	26	Bolo 10 cc bupivacaína 0,125% + fentanilo 0,1 mg, infusión a 1 cc/h bupivacaína 0,125%, PCEA 4 cc intervalo 15 min, ineficaz 5 cc bupivacaína 0,25% (todas las mezclas con epinefrina).	52	Dolor según EVA basal y cada hora hasta el parto	20
El-Kerdawy y Farouk	2010	15	Bolo inicial 0,5 µg/kg en 20 s, PCA Disparo 0,25 µg/kg, intervalo 5 min, max 3 mg c/4 h, infusión 0,05 µg/kg/min	15	Bolo 10-15 cc bupivacaína 0,25% + fentanilo 1 µg/cc, infusión 10-12 cc/h bupivacaína 0,125% + 2 µg/cc	30	Dolor según EVA basal, en la primera hora y al momento del parto	21
Douma et al.	2011	10	Bolo inicia 40 µg, PCA disparo 40 µg, intervalo 2 min, max 1.200 µg	10	Bolo 12,5 cc ropivacaína 0,2%, infusión a 10 cc/h ropivacaína 0,1% + sufentanilo 0,5 µg/cc	20	Dolor según EVA basal y cada hora hasta la tercera hora	22

Fuente: autores.

entre los 2 grupos (diferencia media = 2,11 (IC 95%: 1,75 a 2,45, con una p < 0,00001 a favor de epidural).

Se confirmó ausencia de heterogeneidad al final del trabajo de parto (I² = 0% y Q-p = 0,44); al analizar las diferencias

en la intensidad con ambas terapias en el momento del parto no se hallaron diferencias estadísticamente significativas (diferencia media = -0,04; IC 95%: -0,85 a 0,77; p = 0,92) (fig. 8).

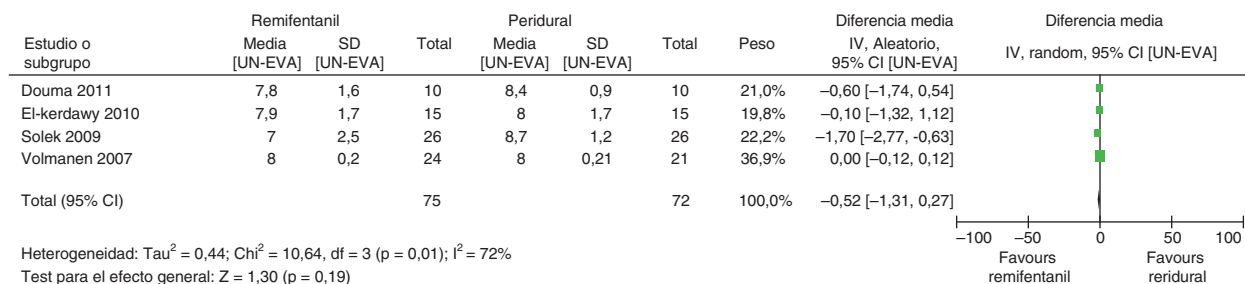


Figura 2 – Intensidad del dolor, grupo remifentanilo vs. epidural en todos los estudios en la hora 0.

Fuente: autores.

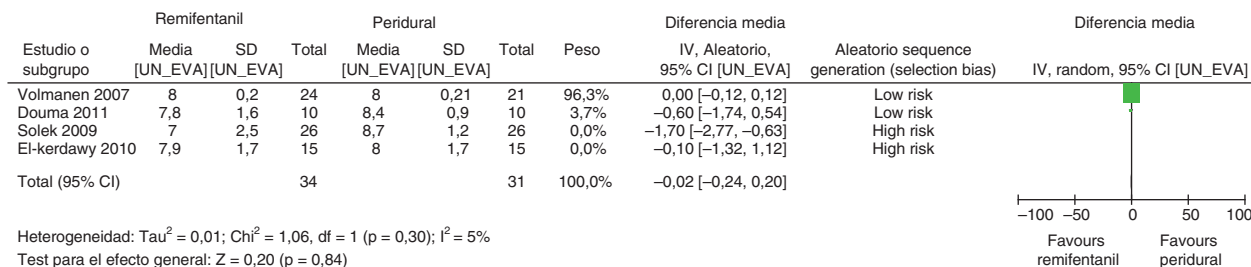


Figura 3 – Intensidad del dolor, grupo remifentanilo vs. epidural en los estudios con bajo riesgo de sesgo en la hora 0 (solo se incluyeron en el análisis Douma y Volmanen).

Fuente: autores.

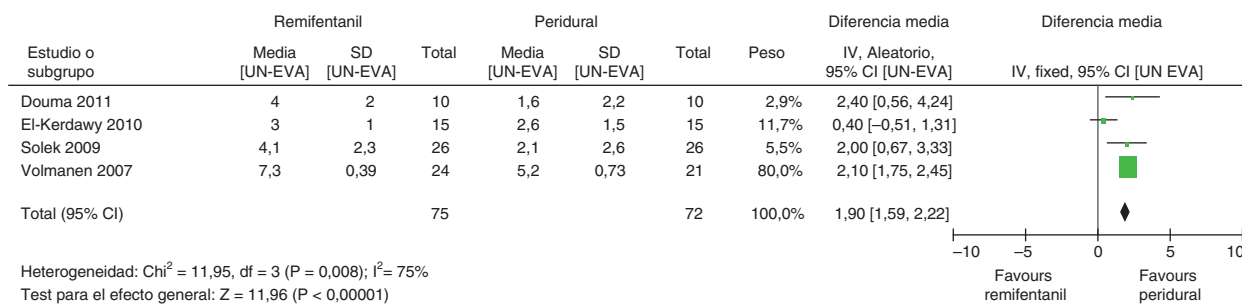


Figura 4 – Intensidad del dolor, grupo remifentanilo vs. epidural en todos los estudios en la hora 1.

Fuente: autores.

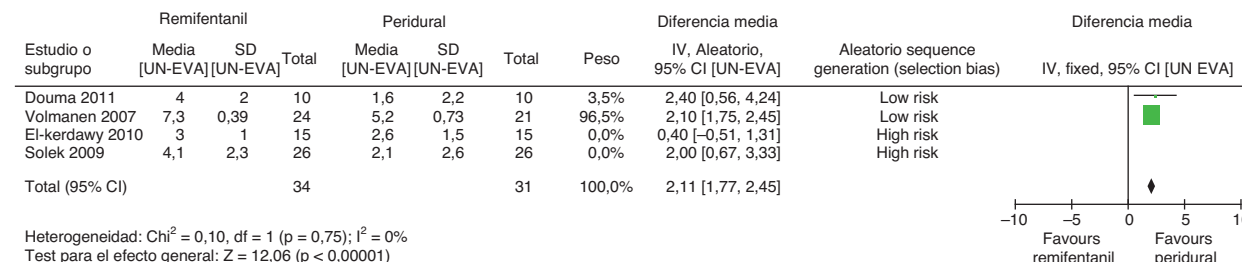


Figura 5 – Intensidad del dolor, grupo remifentanilo vs. epidural en los estudios con bajo riesgo de sesgo en la hora 1.

Fuente: autores.

Al evaluar el resultado independiente de la heterogeneidad de los estudios, se sugiere una importante diferencia estadística para las 3 primeras horas a favor del uso de analgesia epidural (diferencias medias a la hora 1: 1,9 (IC 95%: 1,5 a 2,22; $p < 0,00001$); a la hora 2: 3,63 (IC 95%: 2,64 a 4,63; $p < 0,00001$); a la hora 3: 2,57 (IC 95%: 1,17 a 2,45; $p = 0,0003$).

Para evaluar la eficacia del tratamiento se analizó la intensidad del dolor a diferentes horas, tomando como control el nivel de dolor antes de la intervención (basal). Al evaluar heterogeneidad para las diferentes horas, esta se confirmó (grupo

de remifentanilo para la hora 1: $I^2 = 97\%$ y $Q-p < 0,00001$; hora 3: $I^2 = 93\%$ y $Q-p < 0,0001$; hora final: $I^2 = 96\%$, pero $Q-p < 0,00001$) (figs. 9–11). Al realizar análisis por subgrupos a la hora 1 para estudios de bajo riesgo de sesgo también se halló heterogeneidad ($I^2 = 93\%$, pero $Q-p = 0,0001$) (fig. 12). Con base en las medidas resumen de los 4 estudios, a pesar de encontrar heterogeneidad, se sugiere que se observaron contrastes significativos para la diferencia media del dolor. Así: hora 1: $-0,9$ (IC 95%: $-1,07$ a $-0,72$; $p < 0,00001$); hora 3: $-3,26$ (IC 95%: $-4,01$ a $-2,51$; $p < 0,00001$) y hora final $-3,47$ (IC 95%: $-4,29$ a $-2,65$; $p < 0,00001$).

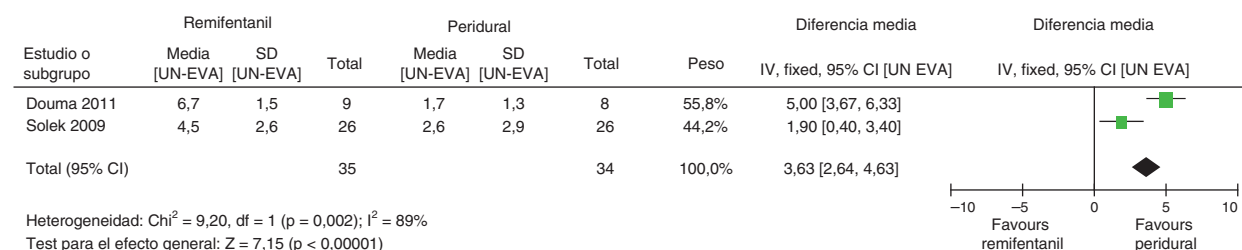


Figura 6 – Intensidad del dolor, grupo remifentanilo vs. epidural en todos los estudios en la hora 2.

Fuente: autores.

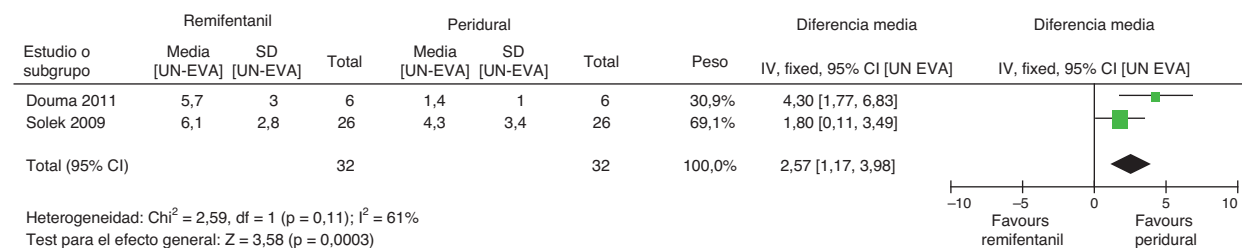


Figura 7 – Intensidad del dolor, grupo remifentanilo vs. epidural en todos los estudios en la hora 3.

Fuente: autores.

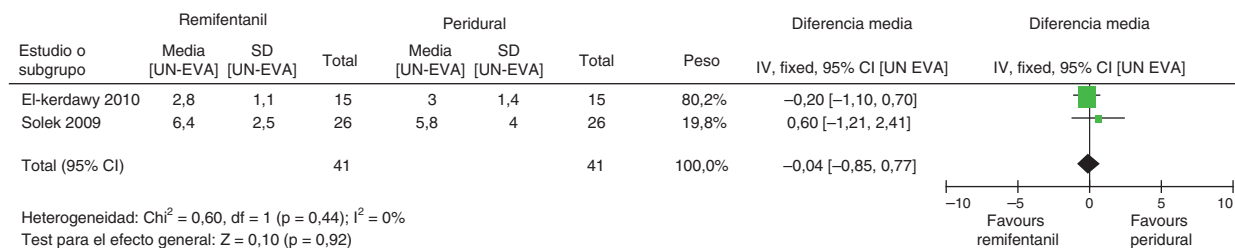


Figura 8 – Intensidad del dolor, grupo remifentanilo vs. epidural en todos los estudios en la hora final (parto).

Fuente: autores.

Al valorar la incidencia de episodios adversos relacionados con ambos medicamentos, se pudo aislar la investigación de desenlaces de importante interés médico. Esta se dividió en los que comprometen el producto y los que comprometen a la gestante en trabajo de parto.

Los desenlaces maternos en estudio fueron: depresión respiratoria, sedación, náuseas, parto instrumentado y cesárea. Los desenlaces del producto fueron: bradicardia fetal, Apgar y pH de la arteria umbilical.

En ninguno de los 2 grupos se presentaron alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal, puntaje Apgar o en el pH de la arteria umbilical. En algunos casos, la valoración de ciertos episodios adversos se comenta en la sección de resultados y análisis, como hallados en rango de normalidad y sin diferencias

Tabla 2 – Estudios excluidos (PubMed y Lilacs)

Estudio	Motivo de exclusión	Referencia bibliográfica
<i>PubMed</i>		
Ng et al.	Intervención (petidina)	23
Natalini et al.	Intervención (otros desenlaces)	24
Volmanen et al.	Intervención y diseño	25
Douma et al.	Intervenciones diferentes	26
Evron et al.	Intervención y diseño	27
Gospic et al.	Irrelevante por temática	28
Balcioglu et al.	Intervención y diseño	29
Balki et al.	Intervención y diseño	30
Volikas et al.	Intervención y diseño	31
Mesolella et al.	Irrelevante por temática	32
Volmanen et al.	Intervención (óxido nitroso)	33
Evron et al.	Intervención (mepetidina)	34
Blair et al.	Intervención (petidina)	13
Pleym et al.	Irrelevante por temática	35
Volikas y Male	Intervención (petidina)	36
Thurlow et al.	Intervención (petidina)	37
Volmanen et al.	Intervención y diseño	38
Blair et al.	Intervención y diseño	39
Pittarello et al.	Irrelevante por temática	40
Roelants et al.	Intervención y diseño	41
Olufolabi et al.	Intervención y diseño	42
<i>Lilacs</i>		
Soares et al.	Irrelevante (revisión)	43
Aristizábal y Londoño	Irrelevante (diseño)	44
Costa et al.	Irrelevante por temática	45
Vale et al.	Irrelevante por temática	46

Fuente: autores.

Tabla 3 – Riesgo de sesgo evaluado según lista de chequeo para evaluación de sesgo en experimentos clínicos según Cochrane (concordancia interevaluador para criterios Cochrane: Kappa = 0,92)

Estudio	Cochrane	Riesgo de sesgo
Volmanen et al., 2007 ¹⁴	+++++/+++++ (100%)	Bajo
Sołek-Pastuszka et al., 2009 ²⁰	+++ /+++++ (50%)	Alto
El-Kerdawy y Farouk, 2010 ²¹	+++ /+++++ (50%)	Alto
Douma et al., 2011 ²²	+++++/+++++ (84%)	Bajo

Fuente: autores.

entre ambos grupos de intervención. Dichas conclusiones se basaron en la lectura individual de cada artículo y no en un valor metaanalítico producto de esta revisión.

Las maternas no presentaron importantes niveles de depresión respiratoria ni sedación; 3 de los 4 estudios referenciaron el número de maternas que exhibieron náuseas y al metaanalizar los datos ($Q-p=0,51$ y $I^2=0\%$) se halló una mayor incidencia en el grupo de remifentanilo (21 vs. 9, $p=0,02$) (fig. 13).

Al analizar la incidencia de parto instrumentado teniendo en cuenta una heterogeneidad limítrofe ($Q-p=0,08$ y $I^2=61\%$) se halló una tendencia similar (8 vs. 5, $p=0,46$). Al analizar por subgrupos y excluir el estudio de Douma et al.²² (debido a una mayor incidencia en el grupo epidural) se confirmó, mediante un OR de 5,43 (IC 95%: 0,89 a 33,16; $p=0,07$ y ausencia de heterogeneidad $Q-p=0,69$ y $I^2=0\%$), la no mayor incidencia de instrumentación en el grupo de remifentanilo; dichos datos se consideraron limítrofes y de análisis clínico (figs. 14 y 15).

Con respecto a la incidencia de cesárea entre grupos, previo análisis de heterogeneidad ($Q-p=0,94$; $I^2=0\%$), no se observó ninguna diferencia estadística entre ambos grupos (7 vs. 6, $p=0,79$) (fig. 16).

Con respecto a la valoración de satisfacción, Douma et al.²² no presentan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación, y en su trabajo, al evaluar 20 pacientes con una escala de 0 a 10 (donde 0 corresponde a altamente insatisfecho y 10 a altamente satisfecho) hallaron importantes valores a las horas 1, 2, 3 y hora final (grupo remifentanilo: 8,6, 7,4, 7,3 y 8,0; grupo epidural: 8,3, 8,6, 7,3 y 8,3). Para el estudio de Volmanen et al.¹⁴, la satisfacción se atribuyó a un puntaje de alivio del dolor que iba de 0 a 4, donde 0 fue «no mejoría» y 4 «completa mejoría»; en su artículo publicaron valores de 2,5 (2,2-2,9) vs. 2,8 (2,3-3,5) entre el grupo de remifentanilo y el grupo de epidural, no

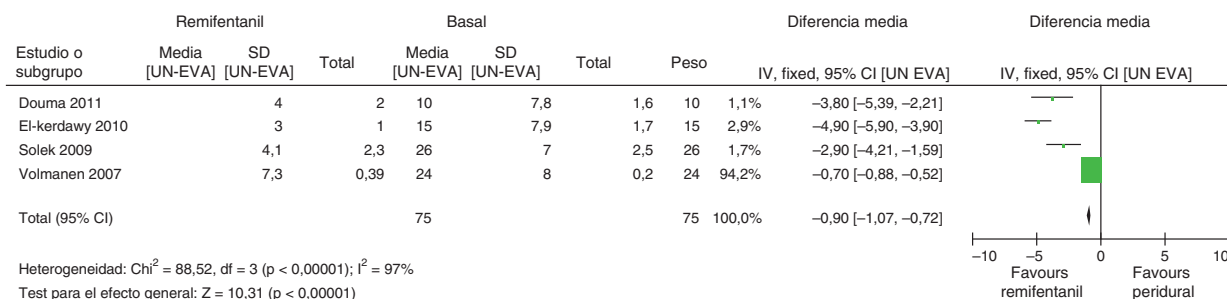


Figura 9 – Intensidad del dolor, grupo remifentanilo: comparación del efecto analgésico entre la hora 1 y la hora 0.

Fuente: autores.

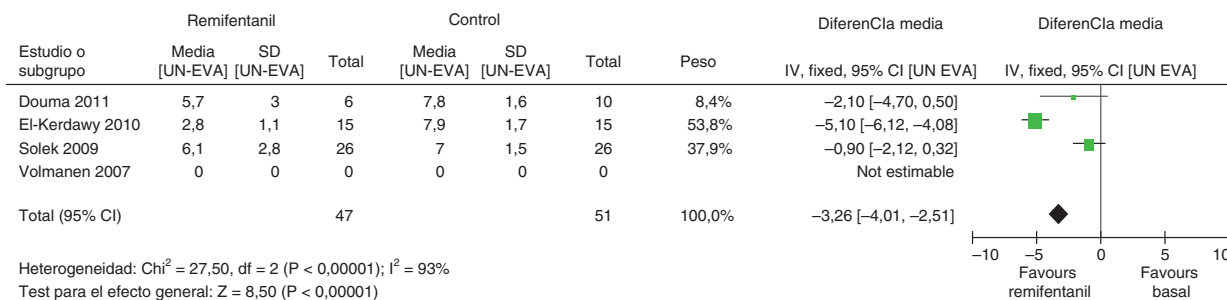


Figura 10 – Intensidad del dolor, grupo remifentanilo: comparación del efecto analgésico entre la hora 3 y la hora 0.

Fuente: autores.

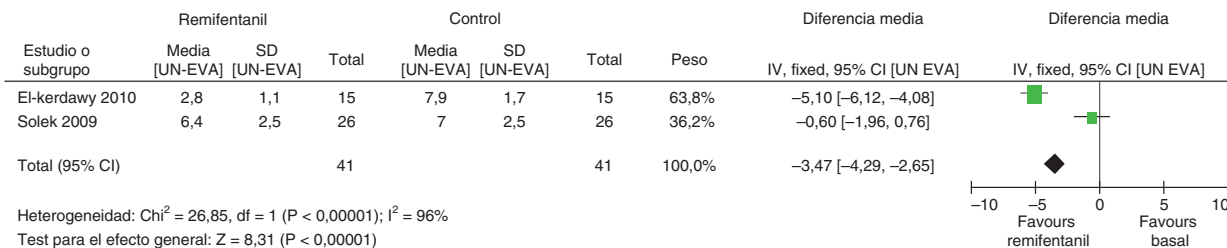


Figura 11 – Intensidad del dolor, grupo remifentanilo: comparación del efecto analgésico entre la hora 0 y la hora final (parto).

Fuente: autores.

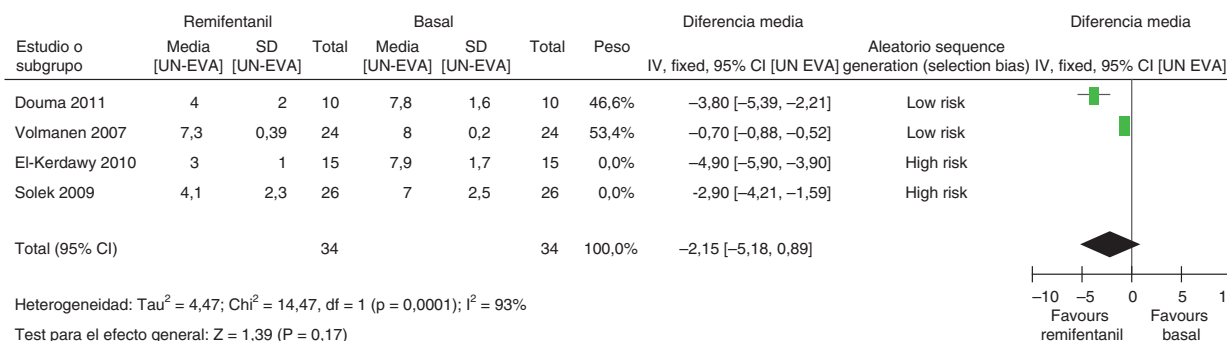


Figura 12 – Intensidad del dolor, grupo remifentanilo (subgrupo de estudios de bajo riesgo de sesgo: Douma y Volmanen): comparación del efecto analgésico entre la hora 1 y la hora 0.

Fuente: autores.

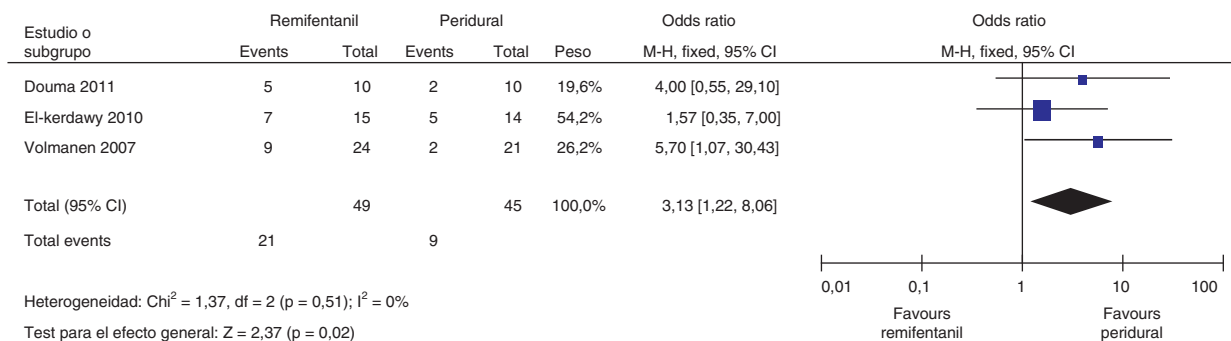


Figura 13 – Riesgo de náuseas: comparativo grupo remifentanilo vs. epidural.
 Fuente: autores.

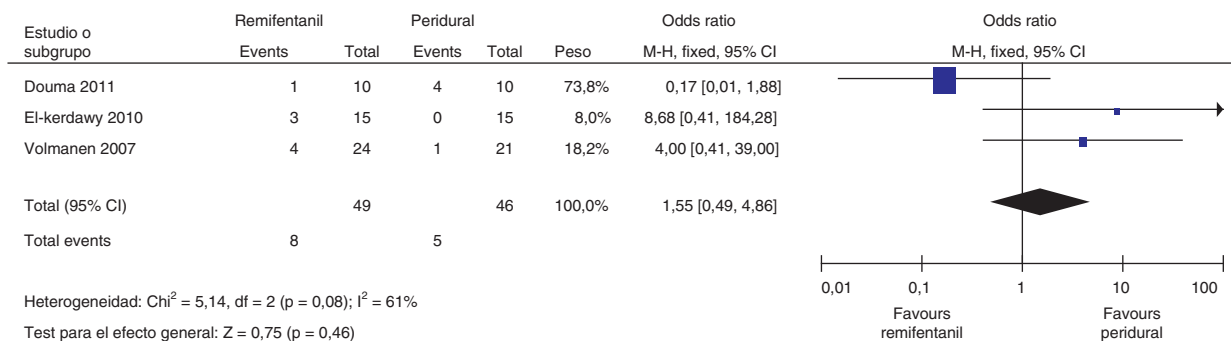


Figura 14 – Riesgo de parto instrumentado: comparativo grupo remifentanilo vs. epidural.
 Fuente: autores.

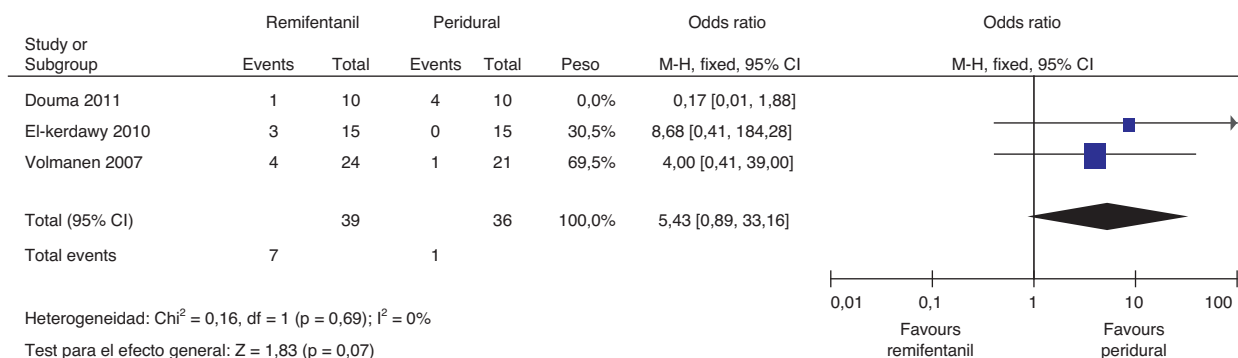


Figura 15 – Riesgo de parto instrumentado: comparativo grupo remifentanilo vs. epidural (subgrupo de estudios con sesgo a favor de remifentanilo).
 Fuente: autores.

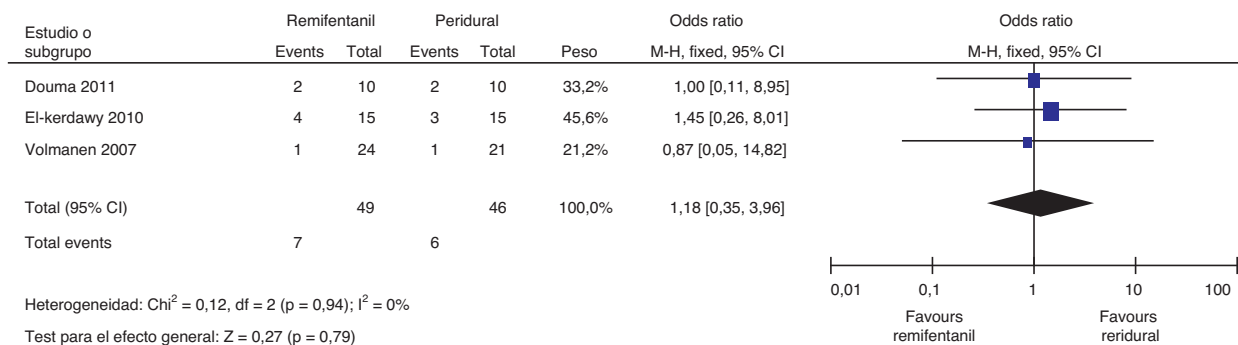


Figura 16 – Riesgo de cesárea: comparativo grupo remifentanilo vs. epidural.
 Fuente: autores.

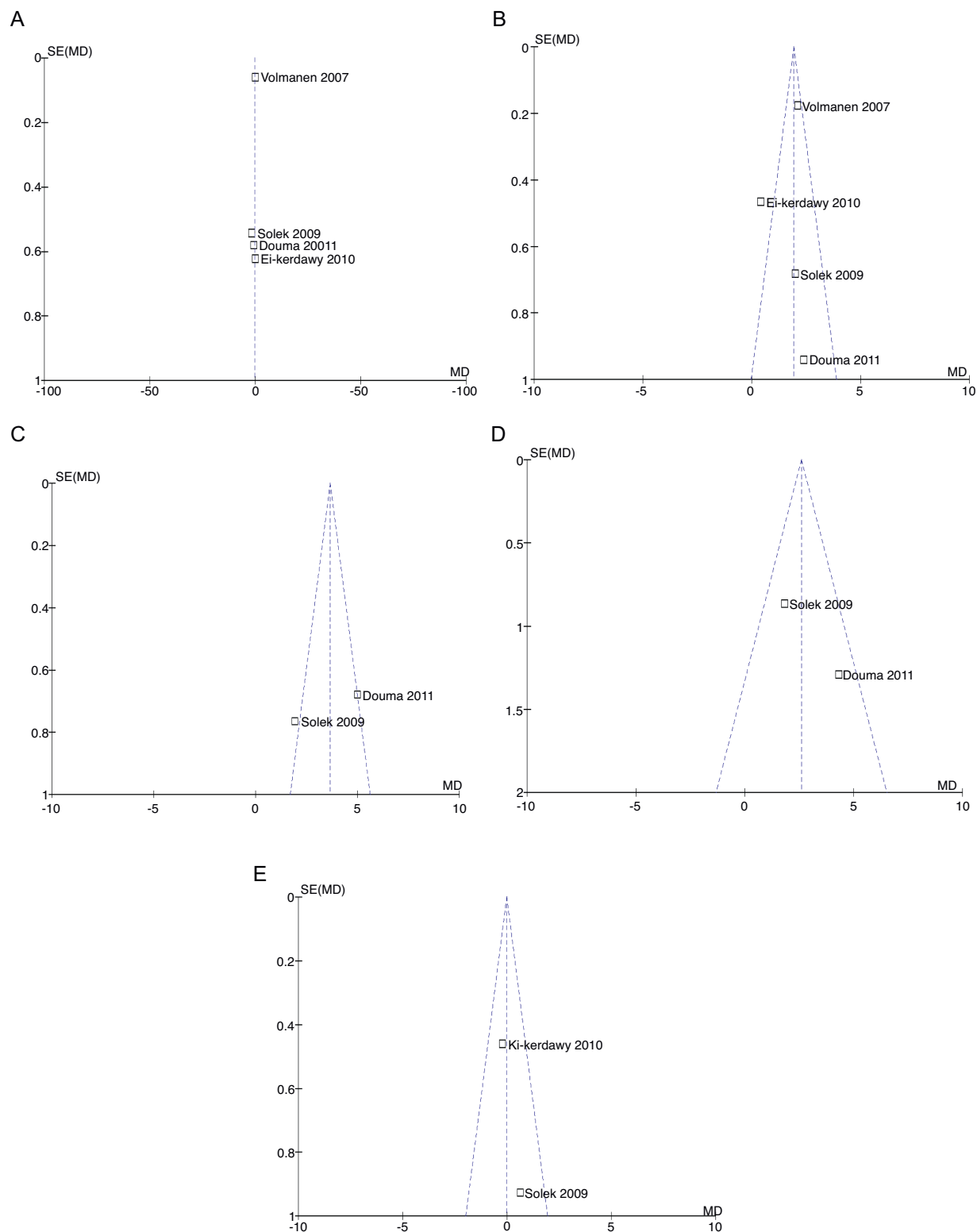


Figura 17 – Gráfica de embudo para dolor: A) hora (0) basal; B) hora 1; C) hora 2; D) hora 3; E) hora final.

Fuente: autores.

presentando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,11$) y valorándose el puntaje 2 y 3 como un alivio de moderado a bueno. Cabe aclarar que ninguna de las 2 intervenciones recibió el apelativo «completa mejoría». Para

El-Kerdawy y Farouk²¹, la satisfacción valorada por el paciente fue de $2,8 (\pm 1)$ para el grupo epidural y de $3,1 (\pm 0,9)$ para el remifentanilo, y no hallaron diferencias estadísticamente significativas; en su investigación valoraron la satisfacción

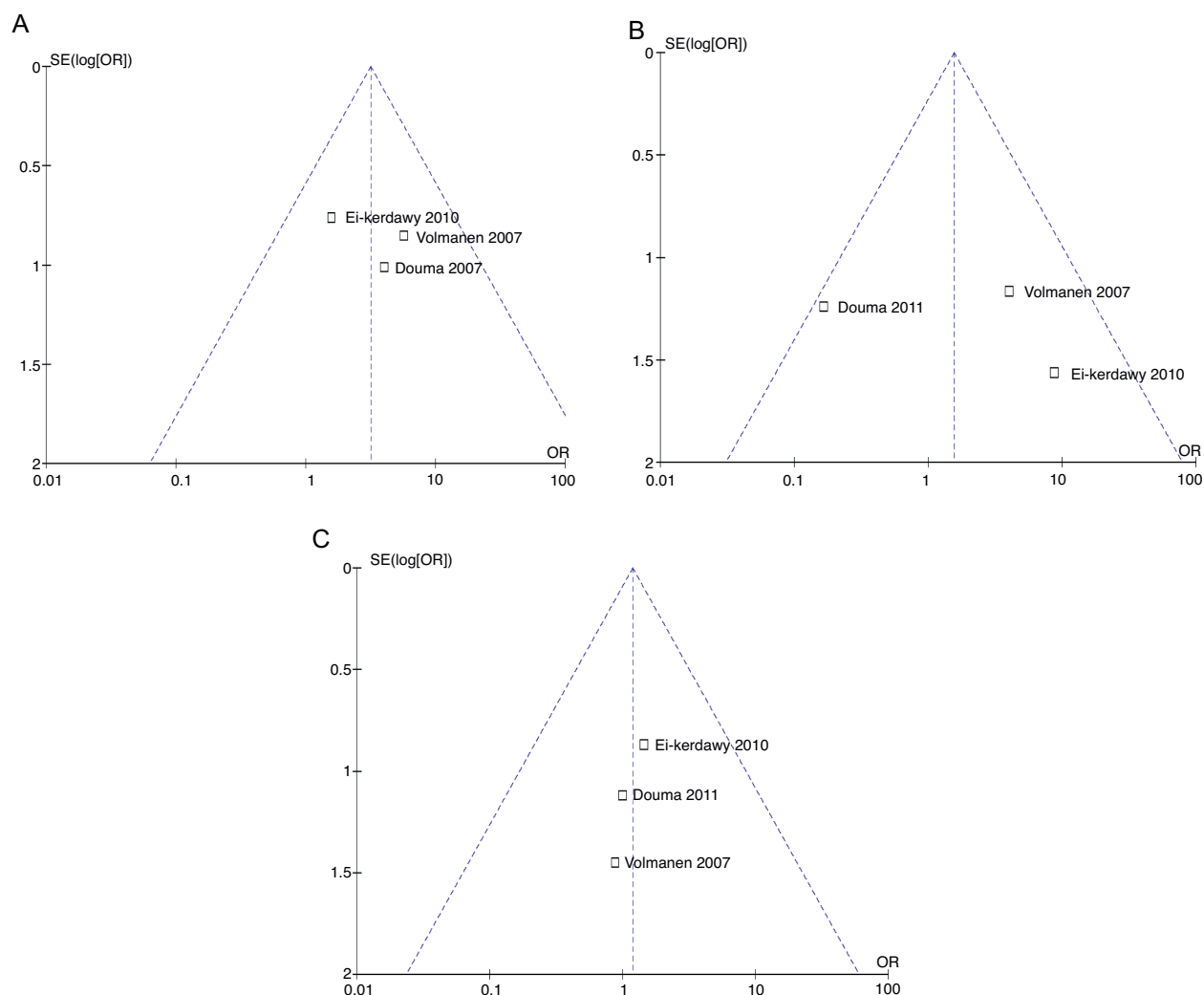


Figura 18 – Gráfica de embudo para incidencia y riesgo de: A) náuseas; B) parto instrumentado; C) cesárea. Fuente: autores.

con una escala de 1 a 4, que fue descrita como de pobre a excelente. Podría concluirse de sus observaciones que tanto remifentanilo como analgesia epidural se correlacionaron con una buena satisfacción para ambos tratamientos. Este ítem no fue valorado por Sołek-Pastuszka et al.²⁰

Se evaluó la probabilidad de sesgos de publicación para los datos de dolor referenciados a diferentes horas y se encontró baja probabilidad de sesgos derivados de simetría gráfica en todos los ítems; la probabilidad de sesgos para los datos reportados a la hora 2 es incierta (fig. 17). De la misma forma se evaluó por gráfico de embudo la probabilidad de sesgos de publicación para la incidencia de náuseas, parto instrumentado y cesárea, concluyéndose baja probabilidad en los datos presentados de cada estudio debido a su simetría (figs. 17 y 18).

La herramienta R-Amstar fue implementada por 2 evaluadores por separado. Se observó un puntaje medio de 41 de un total de 44, lo cual representa un cumplimiento de los estándares del Amstar del 93,18%, lo cual tipifica a esta revisión sistemática como ranking A y de alto grado de confianza y relevancia clínica para sus recomendaciones.

Discusión

El remifentanilo disminuyó la intensidad del dolor significativamente en cada estudio. Al agrupar los datos, fue imposible concluir estadísticamente un valor resumen debido a su heterogeneidad; a pesar de esto, hallamos disminución clínica del dolor (entre 3 y 4 puntos EVA) a diversas horas con respecto a la hora 0 de la intervención. Si bien para dicha hipótesis es ideal la formulación de un control o placebo, no es ético abstenerse de administrar analgesia obstétrica; por tal motivo, la razón más cercana de efectividad fue estudiar la respuesta al dolor antes y después de la intervención.

Al comparar remifentanilo y epidural en términos de efectividad, sugerimos no equivalencia. Encontramos una eficiencia marcada de epidural, a pesar de que dicho análisis es limitado por la heterogeneidad de los datos a ciertas horas.

Las dosis de remifentanilo (0,2 a 0,9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por dosis PCA) al ser analizadas por sensibilidad no demostraron una correlación dosis-eficacia que modificara el efecto analgésico o los episodios adversos. Otros estudios que han analizado dicha

problemática lo han demostrado con diferentes dosis (0,2 a 0,93 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) y similar eficacia analgésica^{13,31,33,34,37-39}.

Remifentanilo y epidural fueron equivalentes al final del parto. Dicha hipótesis se puede basar en una cobertura analgésica epidural incompleta por anatomía o por duración del efecto de la dosis única aplicada en algunos estudios.

Para el estudio de López-Millán et al.⁴⁷, las pacientes se consideraron «satisfechas» o «muy satisfechas» con la aplicación de remifentanilo en PCA; en esta revisión, cada estudio con diferente escala halló una importante correlación entre remifentanilo y buena satisfacción, equivalente a la presente con analgesia epidural.

En términos de seguridad, solo con náuseas hallamos diferencias estadísticas que nos permiten concluir que el remifentanilo se comporta como un factor de riesgo para náuseas durante el trabajo de parto. Al analizar parto instrumentado concluimos que el grupo remifentanilo presentó similar incidencia que el grupo epidural. Creemos que se debe ampliar el número de pacientes a tratar para determinar con fuerza el efecto del remifentanilo sobre este efecto adverso. Consideramos que el remifentanilo presenta similar incidencia y riesgo de cesárea que la analgesia epidural.

La depresión respiratoria neonatal es baja cuando se emplea remifentanilo en la fase uno del trabajo de parto; de hecho, Ross et al.⁴⁸ demostraron una acelerada eliminación en neonatos sometidos a cirugía programada o procedimientos diagnósticos, y varios artículos han reportado incrementada la bradicardia neonatal con remifentanilo^{31,49,50}, pero ninguno lo asocia con importante compromiso en el pH de la arterial umbilical o alteración del Apgar.

Para este estudio, la probabilidad de presentar complicaciones maternas o fetales es similar para los pacientes tratados con remifentanilo o analgesia epidural, lo cual es concordante con lo publicado por Aristizábal y Londoño⁴⁴.

El aval para el manejo del dolor agudo no quirúrgico⁵¹ abre la puerta a la ponencia de una alternativa al manejo convencional de la analgesia obstétrica en nuestro país. La idea de promover su uso en modo PCA cuando la paciente presente contraindicación al manejo estándar sugiere la necesidad de investigación clínica que asegure dosis eficientes y seguras. Nuestro estudio aporta a la comunidad científica hallazgos alentadores y admite, bajo un criterio anestesiológico fundamentado, la elección de una alternativa probablemente efectiva y segura durante el trabajo de parto. Sugerimos la realización de experimentos controlados aleatorizados, y el desarrollo de un estudio secuencial de experimentos clínicos bajo las recomendaciones del grupo de Wetterslev et al.⁵².

Conclusión

Basados en los resultados de este estudio, el remifentanilo para analgesia obstétrica podría ser efectivo en el tratamiento de dolor relacionado con el trabajo de parto, generando una disminución de hasta 5 puntos EVA en diferentes ensayos y horas específicas. Aun así, faltan ensayos clínicos aleatorizados y controlados no heterogéneos para comprobar dicha hipótesis. Remifentanilo vs. analgesia epidural no demostró equivalencia por análisis estadístico o clínico, pero tampoco descartó la eficacia del tratamiento. En términos de seguridad,

el remifentanilo mostró el mismo margen terapéutico que la analgesia epidural para las principales adversidades materno-fetales esperadas; la única medida que exhibió un incremento en su incidencia y riesgo fueron las náuseas, razón por la cual, si se considera emplear como opción analgésica en trabajo de parto, recomendamos la aplicación de las normas de la Organización Mundial de la Salud para profilaxis y tratamiento de náuseas relacionadas con opiáceos, además de la aplicación de una monitorización rigurosa de forma mandatoria para asegurar los mejores resultados.

Consideramos que la evaluación de la satisfacción se debe realizar con una escala adaptada universalmente para evitar aproximaciones analíticas por sensibilidad y evitar así cuestionamientos subjetivos frente a una medición cuantitativa que polarice el uso de remifentanilo en el trabajo de parto.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

División de Investigaciones y Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Departamento de Anestesiología del Hospital Infantil Universitario de San José, a la División de Investigaciones y a la Facultad de Medicina de la FUCS, a la importante colaboración de los revisores para la aplicación de la herramienta R-Amstar (Dra. Llisedt Ch. Duran R. - Centro de Investigaciones del Hospital Universitario de la Samaritana) y a nuestras familias (CSAP).

REFERENCIAS

1. Robinson A, Lyons G, Wilson R. Levobupivacaine for epidural analgesia in labor: The sparing effect of epidural fentanyl. *Anesth Analg.* 2001;92:410-4.
2. Halpern S, Muir H, Breen T. A multicenter randomised controlled trial comparing patient-controlled epidural with intravenous analgesia for pain relief in labor. *Anesth Analg.* 2004;99:1532-8.

3. Moore T, Key T, Reisner L, et al. Evaluation of the use of continuous lumbar epidural anesthesia for hypertensive pregnant women in labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152:404-12.
4. Head B, Jhon O, Robert D, et al. A randomized trial of intrapartum analgesia in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2002;99:452-7.
5. Lao T, Halpern S, MacDonald D, Huh C. Spinal subdural haematoma in a parturient after attempted epidural anaesthesia. *Can J Anaesth.* 1993;40:340-5.
6. Yuen T, Kua J, Tan I. Spinal haematoma following epidural anaesthesia in a patient with eclampsia. *Anaesthesia.* 1999;54:350-4.
7. Mordani K, Macarthur A. Anesthesia considerations of preeclamptic patients. *Preeclampsia, current perspectives on managements.* 2004:196-99. Epub Philip N. Baker, and John C.P. Kingdom, Parthenon Publishing.
8. Morley-Foster P, Weberpals J. Neonatal effects of patient-controlled analgesia using fentanyl in labor. *Int J Obstet Anesth.* 1998;7:103-7.
9. Rayburn W, Smith C, Parriot J, Woods R. Randomized comparison of meperidine and fentanyl during labor. *Obstet Gynecol.* 1989;74:604-6.
10. González VH. Depresión respiratoria neonatal y fentanilo intratecal. *Rev Colomb Anestesiología.* 2012;40:100-5.
11. Leppä M, Korvenoja A, Carlson S. Acute opioid effects on human brain as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 2006;31:661-9.
12. Kapila AGP, Jacobs JR. Measured context sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology.* 1995;83:968-75.
13. Blair J, Dobson G, Hill D, McCracken G, Fee G. Patient controlled analgesia for labour: A comparison of remifentanyl with pethidine. *Anaesthesia.* 2005;60:22-7.
14. Volmanen P, Sarvela J, Akural E, Raudaskoski T, Korttila K, Alahuhta S. Intravenous remifentanyl vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: A randomised, controlled, double-blinded study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:249-55.
15. Higgins JPT. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* John Wiley and Sons. 2008.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:e1-34.
17. Kung J, Cajulis CF, Avezova OO, Kossan R, Chew GL, et al. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J.* 2010;4:84-91.
18. Cerda J, Villarreal L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. *Rev Chil Pediatr.* 2008;79:54-8.
19. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [consultado 29 Feb 2012]. Disponible en: <http://apps.who.int/trialsearch/>
20. Sölek-Pastuszka J, Kępiński S, Makowski A, Celewicz Z, Żukowski M, Safranow K, et al. Patient-controlled continuous epidural analgesia vs intravenous remifentanyl infusion for labour anaesthesia. *Anesthesiology Intensive Therapy.* 2009;XLI:71-5.
21. El-Kerdawy H, Farouk A. Labor analgesia in preeclampsia: Remifentanyl patient controlled intravenous analgesia versus epidural analgesia. *MEJ Anesth.* 2010;20:539-46.
22. Douma MR, Middeldorp JM, Verwey RA, Dahan A. A randomised comparison of intravenous remifentanyl patient-controlled analgesia with epidural ropivacaine/sufentanil during labour. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20:118-23.
23. Ng TK, Cheng BC, Chan WS, Lam KK, Chan MT. A double-blind randomised comparison of intravenous patient-controlled remifentanyl with intramuscular pethidine for labour analgesia. *Anaesthesia.* 2011;66:796-801.
24. Natalini G, di Maio A, Rosano A, Ferretti P, Bertelli M, Bernardini A. Remifentanyl improves breathing pattern and reduces inspiratory workload in tachypneic patients. *Respir Care.* 2011;56:827-33.
25. Volmanen PV, Akural EI, Raudaskoski T, Ranta P, Tekay A, Ohtonen P, et al. Timing of intravenous patient-controlled remifentanyl bolus during early labour. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:486-94.
26. Douma MR, Verwey RA, Kam-Endtz CE, van der Linden PD, Stienstra R. Obstetric analgesia: A comparison of patient-controlled meperidine, remifentanyl, and fentanyl in labour. *Br J Anaesth.* 2009;104:209-15.
27. Evron S, Ezri T, Protianov M, Muzikant G, Sadan O, Herman A, et al. The effects of remifentanyl or acetaminophen with epidural ropivacaine on body temperature during labor. *J Anesth.* 2008;22:105-11.
28. Gospic K, Gunnarsson T, Fransson P, Ingvar M, Lindefors N, Petrovic P. Emotional perception modulated by an opioid and a cholecystokinin agonist. *Psychopharmacology.* 2008;197:295-307.
29. Balcioglu O, Akin S, Demir S, Aribogan A. Patient-controlled intravenous analgesia with remifentanyl in nulliparous subjects in labor. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:3089-96.
30. Balki M, Kasodekar S, Dhumne S, Bernstein P, Carvalho JC. Remifentanyl patient-controlled analgesia for labour: Optimizing drug delivery regimens. *Can J Anaesth.* 2007;54:626-33.
31. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, Fleming A, Nicholson G. Maternal and neonatal side-effects of remifentanyl patient-controlled analgesia in labour. *Br J Anaesth.* 2005;95:504-9.
32. Mesolella M, Lamarca S, Galli V, Ricciardiello F, Cavaliere M, Iengo M. Use of remifentanyl for sedo-analgesia in stapedotomy: Personal experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2004;24:315-20.
33. Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, Ohtonen P, Alahuhta S. Comparison of remifentanyl and nitrous oxide in labour analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:453-8.
34. Evron S, Glezerman M, Sadan O, Boaz M, Ezri T. Remifentanyl: A novel systemic analgesic for labor pain. *Anesth Analg.* 2005;100:233-8.
35. Pleym H, Stenseth R, Wiseth R, Karevold A, Dale O. Supplemental remifentanyl during coronary artery bypass grafting is followed by a transient postoperative cardiac depression. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:1155-62.
36. Volikas I, Male D. A comparison of pethidine and remifentanyl patient-controlled analgesia in labour. *Int J Obstet Anesth.* 2001;10:86-90.
37. Thurlow JA, Laxton CH, Dick A, Waterhouse P, Sherman L, Goodman NW, et al. Remifentanyl by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour. *Br J Anaesth.* 2002;88:374-8.
38. Volmanen P, Akural EI, Raudaskoski T, Alahuhta S. Remifentanyl in obstetric analgesia: A dose-finding study. *Anesth Analg.* 2002;94:913-7.
39. Blair JM, Hill DA, Fee JP. Patient-controlled analgesia for labour using remifentanyl: A feasibility study. *Br J Anaesth.* 2001;87:415-20.
40. Pittarello D, Bonato R, Armellini G, Sorbara C. Alterations in left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency

- produced by remifentanil during cardiac anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2001;67:133-47.
41. Roelants F, de Franceschi E, Veyckemans F, Lavand'homme P. Patient-controlled intravenous analgesia using remifentanil in the parturient. *Can J Anaesth.* 2001;48:175-8.
 42. Olufolabi AJ, Booth JV, Wakeling HG, Glass PS, Penning DH, Reynolds JD. A preliminary investigation of remifentanil as a labor analgesic. *Anesth Analg.* 2000;91:606-8.
 43. Soares ECS, Lucena MR, Ribeiro RC, Rocha L, Vilas Boas W. Remifentanil en analgesia para el trabajo de parto. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010;60:334-46.
 44. Aristizábal JP, Londoño JD. Remifentanilo como alternativa para analgesia obstétrica. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2006;34:274-7.
 45. Costa J, Mendes DMC, Lobo J, Furuguem ABR, Santos GG. Anestesia venosa total para laringectomia parcial em paciente na 28ª semana de gestação: relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55:217-23.
 46. Vale N, Delfino J, Vale LF. O conhecimento de diferenças raciais pode evitar reações idiossincrásicas na anestesia? *Rev Bras Anesthesiol.* 2003;53:258-77.
 47. López-Millán JM, Alcañiz JB, de las Mulas M. Analgesia del trabajo de parto con remifentanilo por vía intravenosa mediante un sistema de Analgesia Controlada por la Paciente (PCIA). *Rev Soc Esp del Dolor.* 2007;14:416-21.
 48. Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, Ginsberg B, McGowan FX, Stiller RD, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg.* 2001;93:1393-401.
 49. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanil: Placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology.* 1998;88:1467-74.
 50. Kee WD, Khaw KS, Ma KC, Wong AS, Lee BB, Ng FF. Maternal and neonatal effects of remifentanil at induction of general anesthesia for cesarean delivery: A randomized, double-blind, controlled trial. *Anesthesiology.* 2006;104:14-20.
 51. INVIMA. Sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Sesión Extraordinaria - Virtual, Subtítulo: Ultiva, Inyectable. 2009; 19-22.
 52. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:64-75.